

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

Mestrado Integrado em Medicina
2013/2014

A interação: Disfunção Erétil e Doença Cardiovascular



Aluno: Nuno Miguel Parente Oliveira Mendes

Orientador: Dr. Vítor Cavadas

Julho de 2014

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer ao Dr. Vítor Cavadas pela oportunidade de abordar e conhecer mais de perto este tema tão interessante, acicatando ainda mais o meu gosto pelas áreas urológicas. Agradeço a disponibilidade, a sabedoria e os ensinamentos constantes em todo o processo de orientação científica desta tese. Foi um privilégio ter sido seu orientando.

Ao Dr. Nuno Louro pelas aulas cativantes e fascínio com que transmitiu a realidade da especialidade de Urologia.

Aos meus amigos que me apoiaram e fizeram crescer como pessoa e estudante durante estes seis anos de curso. Em especial ao Pedro von Hafe, João Carlos Almeida, Tiago Ramos, Joaquim Ferreira, Gonçalo Ferreira e Miguel Martins, pelas conversas e momentos inesquecíveis. À Mariana pelo apoio e incentivo especiais.

À minha família, em especial aos meus Pais, ao meu Irmão e Avó pelo apoio constante e crença vincada nas minhas qualidades e capacidade de superação.

“Logic will get you from A to Z; imagination will get you everywhere.”

Albert Einstein

Dedico esta dissertação à minha Mãe, a força motriz da minha vida, ao meu Irmão, o meu gémeo de ideias e ideais e, por fim, ao meu Avô, o homem com a maior rectidão possível.

Índice

Lista de Abreviatura	5
Resumo	6
Abstract.....	7
Introdução	8
Impacto da Doença Cardiovascular	12
Etiologia e Factores de Risco em comum com a DE	13
A DE como Marcador de Aterosclerose.....	13
Relação com a DAC	15
Relação com a HTA	17
Relação com a IC.....	18
O efeito do estilo de vida.....	19
Abordagem ao risco cardiovascular na DE	19
O RCV nos doentes com DE sem DCV	20
O RCV em doentes com DE e DCV	21
A importância do screening CV	22
Actividade sexual na DCV	24
Interacção entre o tratamento da DE com o da DCV	25
Conclusão	26
Referências Bibliográficas.....	27
Anexos.....	36
Tabela 1 – Exames Complementares de Diagnóstico específicos	37
Tabela 2 - Indicações para ECD's específicos.....	37
Tabela 3 - Formas curáveis de DE.....	38
Tabela 4 – Características farmacocinéticas dos iPDE5.....	38
Esquema 5 – Estratificação do RCV.....	39

Lista de Abreviaturas

- Acidente vascular cerebral – AVC
- Actividade física – AF
- Anos de vida ajustados por incapacidade – DALY's
- Células musculares lisas – CML
- Colesterol total – CT
- Diabetes *mellitus* – DM
- Disfunção Erétil – DE
- Doença arterial periférica – DAP
- Dispositivos de vácuo – DV
- Doença arterial coronária – DAC
- Doença cardiovascular – DCV
- Erectile Dysfunction Observational Study –EDOS
- Electrocardiograma – ECG
- Enfarte agudo do miocárdio – EAM
- Espessura íntima-média carotídea – EIMc
- Exames complementares de diagnóstico – ECD's
- Factores de risco cardiovasculares – FRCV
- Fosfodiesterase-5 – PDE5
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo – FEVE
- Frequência cardíaca – FC
- Hemoglobina glicada – HbA1C
- Hipertensão arterial – HTA
- Índice de massa corporal – IMC
- Índice tornozelo-braço – ITB
- Inibidores da PDE5 – iPDE5
- Insuficiência cardíaca – IC
- International Index of Erectile Function – IIEF
- Massachusetts Male Aging Study – MMAS
- Monofosfato cíclico de guanosina – GMPc
- National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES
- NO sintetase – NOs
- NO sintetase endotelial – eNOS
- NO sintetase neuronal – nNOS
- Óxido nítrico – NO
- Risco cardiovascular – RCV
- Score de cálcio da artéria coronária – SCAC
- Score de risco de Framingham – SRF
- Síndrome metabólico – SM
- Testosterona total – TT
- Tomografia computadorizada – TC
- Vasodilatação braquial mediada por fluxo - VBMF
- Velocidade da onda de pulso aórtica - VOPA
- Velocidade de pico sistólica – VPS

Resumo

A disfunção erétil trata-se de um problema comum e que diminui notavelmente a qualidade de vida dos homens. Apesar da segurança e eficácia do seu tratamento, ainda se verifica alguma dificuldade em encarar o diagnóstico e procurar ajuda médica. Ao longo dos anos, foi sendo mais notória a elevada prevalência da DE em indivíduos com doença cardiovascular, percebendo-se esta relação a um nível vascular. De facto, a partilha de factores de risco cardiovasculares predispõe a fenómenos ateroscleróticos e à disfunção endotelial, o mecanismo unificador das duas patologias. De acordo com a “teoria do calibre arterial”, a disfunção erétil funcionará como um marcador precoce de aterosclerose. Assim sendo, a actuação no estilo de vida e factores de risco modificáveis tem um papel fundamental, havendo já evidências quanto à melhoria da função erétil com programas de actividade física regular. A disfunção erétil traduz então um risco cardiovascular aumentado, tendo a capacidade de ser predictor de eventos cardiovasculares e mortalidade. Actualmente defende-se que a presença de disfunção erétil em indivíduos com menos de 60 anos poderá ser um alerta para doença cardiovascular independentemente da pontuação no score de risco de Framingham. Deste modo, a estratificação do risco cardiovascular em indivíduos com disfunção erétil é basilar. Isto irá permitir uma intervenção atempada, diminuir a morbi-mortalidade cardiovascular, calcular de forma correcta o início da actividade sexual e corrigir possíveis interacções entre fármacos utilizados para a disfunção erétil e doença cardiovascular.

Palavras-chave: disfunção erétil, doença cardiovascular, risco cardiovascular, disfunção endotelial.

Abstract

Erectile dysfunction is a common problem among men which remarkably declines their quality of life. Besides its safe and effective treatment there's still some hindrance to face the diagnosis and seek medical care. Throughout the years the high prevalence of erectile dysfunction in individuals with cardiovascular disease has become more notorious, giving rise to an understanding of this connection at a vascular level. In fact, the sharing of cardiovascular risk factors predisposes to atherosclerotic phenomena and endothelial dysfunction, the unifying mechanism that links the two diseases. According to the "arterial size theory", erectile dysfunction works as an early marker of atherosclerosis. Thus the intervention in lifestyles and modifiable risk factors has an important role as there's evidence that regular physical activity programs can improve erectile function. Then erectile dysfunction translates itself in a raised cardiovascular risk, being able to predict cardiovascular adverse events and mortality. Currently there's the belief that the presence of erectile dysfunction in men aged less than 60 years old signifies cardiovascular disease independent from Framingham Risk Score. So the cardiovascular risk stratification in individuals that suffer from erectile dysfunction is cardinal to the management. This will allow a timely intervention, less cardiovascular morbidity-mortality, accurate onset of sexual activity and correction of potential interactions between drugs used for erectile dysfunction and cardiovascular diseases.

Key-words: erectile dysfunction, cardiovascular disease, cardiovascular risk and endothelial dysfunction.

Introdução

A Disfunção erétil (DE), conceito introduzido em 1993 pelo National Institute of Health, é definida como a incapacidade persistente em atingir e manter uma erecção suficiente que permita uma relação sexual satisfatória (1).

O primeiro trabalho epidemiológico em grande escala foi o “*Massachusetts Male Aging Study*” (MMAS – *Feldman et al, 1994*). Dos participantes com idades entre os 40 e 69 anos, 52% referiu algum grau de DE. Sendo que a maior parte a classificava como *moderada* (25%), 17% como *leve* e 10% em *completa*. A probabilidade de desenvolver DE *completa* aos 70 anos foi 3 vezes maior do que aos 40 anos (2). No follow-up de 8,8 anos, estimou-se que a incidência global de DE foi de 26/1000, atingindo o máximo, 46/1000, aos 60-69 anos (3). Já no *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES, 2001-2002), a prevalência total de DE foi 18,4% em homens de idade ≥ 20 anos (4).

Em Portugal, o EpiSex (*Vendeira et al, 2011*), estimou que 13% da população masculina dos 18-70 anos terá DE (5).

Trata-se duma patologia sub-diagnosticada, muito devido à falta de conhecimento sobre a doença ou tratamento disponível (6), pelo que apenas 7% faz tratamento para a DE (7). De facto, o *Erectile Dysfunction Observational Study* (EDOS – *Haro et al, 2006*) mostrou que 66% experienciam sintomas de DE um ano antes da procura médica (8), tendo *Baldwin et al (2003)* delineado a vergonha e a assunção como integrante natural de envelhecimento como os principais motivos impeditivos à discussão do problema (9). O *Global Better Sex Survey* (*Mulhall et al, 2008*) revelou, em 65% dos homens, insatisfação com a erecção, havendo uma relação negativa entre esta e a satisfação com a vida sexual, conjugal e saúde global (7).

Fisiologicamente, o pénis é vascularmente rico e constituído por dois corpos cavernosos e um esponjoso (10). A sua inervação simpática, responsável pela detumescência, tem origem em T11-L2, enquanto a parassimpática começa em S2-S4 e termina no plexo pélvico, sendo a estimulação deste último trajecto nervoso erectogénica (11). A informação somatossensorial transmite-se por receptores na glande e pele do pénis, ao passo que o centro somatomotor, *núcleo de Onuf*, ao nível de S2-S4, comunica aos músculos bulbocavernoso e isquicavernoso (11). Já a nível encefálico, o hipocampo, área pré-ótica e núcleo paraventricular do hipotálamo, são as áreas do controlo erétil (11). A erecção é um fenómeno de etiologia psicogénica, neurológica, vascular e metabólica (12). Consiste numa fase central, onde a dopamina é primária, e numa fase

periférica em que há uma hiperfunção do sistema parassimpático desencadeada pela estimulação sexual (13). O seu desenvolvimento encerra três ações sinérgicas e simultâneas: dilatação do território arterial, relaxamento do músculo liso trabecular e restrição mecânica do retorno venoso.

Além da arquitectura normofuncionante do endotélio e tecido cavernoso, um papel essencial é também desempenhado pelo *óxido nítrico* (NO), o mediador intracelular da função endotelial (14). Este é sintetizado a partir da L-arginina numa reação dependente do cálcio e catalisada pela *NO sintetase* (NOS), presente nas células endoteliais (eNOS) e em neurónios nitrérgicos não-adrenérgicos e não-colinérgicos (nNOS) (13,15,16). A sua libertação dá-se durante a estimulação sexual (17), difundindo-se para as células musculares lisas (CML) onde ativa a *guanilciclase* para formar *monofosfato de cíclico de guanosina* (GMPc) (10,13,15,16,18). Este último, interagindo com a proteína cinase G, induz à diminuição da concentração de cálcio intracelular, relaxando, por fim, o músculo liso (10,13,16,17,18). O GMPc activo é depois metabolizado a GMP pela *fosfodiesterase-5* (PDE5), com consequente detumescência (13,16,18). A actividade das NOS é diferente no “timing” de ação (16). A produção inicial de NO é particularmente neuronal, havendo posteriormente a activação da eNOS pelas forças mecânicas incidentes no endotélio e/ou interação da acetilcolina/serotonina com receptores endoteliais (16). Isto dá-se pela via *fosfatidilinositol (PI3)/proteína cinase serina/treonina Akt* que fosforila directamente a eNOS, aumentando sustentadamente o NO com erecção máxima (16).

No que concerne à fisiopatologia, a DE pode advir de alterações psicogénicas ou orgânicas. Relativamente à disfuncionalidade psicogénica, subdivide-se consoante a frequência em generalizada e situacional. Acontece por desequilíbrio entre impulsos centrais excitatórios e inibitórios sob o centro de erecção medular, nomeadamente por inibição supressacral exagerada ou efluxo simpático anormal, podendo também ser causador o excesso de catecolaminas (11). A DE orgânica divide-se em neurogénica, endócrina, anatómica e vascular (11).

Em termos neurogénicos, qualquer patologia que atinja o encéfalo, a medula espinal, os nervos podendo e cavernosos poderá resultar em DE. Centralmente, a doença de Parkinson, o acidente vascular cerebral (AVC) e a encefalite são dos mais comuns (11). Na medula espinal, há predomínio do trauma comparativamente a patologias neurológicas, sendo importante o nível e extensão do atingimento. Nas mais superiores, a maioria consegue preservar a erecção reflexa, sendo, contudo, necessária estimulação

contínua (11). Atualmente, a DE iatrogénica (lesão dos nervos cavernosos e pélvicos) não é tão incidente por mudanças na abordagem cirúrgica ao cancro do recto, bexiga e próstata (11).

No foro endócrino, implicam-se essencialmente a deficiência em testosterona, disfunção tiroideia e hiperprolactinemia (11).

A DE pode também resultar de transformações anatómicas, como perda da capacitância sinusoidal por deposição aumentada de colagénio ou diminuição do conteúdo em fibras elásticas, acarretando enchimento deficiente dos corpos cavernosos e falha nas junções Gap (11).

A DE vasculogénica é a principal forma (19), acolhendo mais de 80% dos casos (12,20). Qualquer perturbação na função dos sistemas arterial e/ou venoso terá impacto negativo na função erétil (12). Sendo assim, a remodelação patológica da vasculatura arterial pode levar a: redução do fluxo, pressão parcial de O₂ e diminuição da produção de prostaglandina E₂; vasoconstrição exagerada por hipertrofia parietal dos vasos e défice na vasodilatação dependente do endotélio (11,12). Por outro lado, uma insuficiência do mecanismo veno-oclusivo é igualmente etiológica, podendo ocorrer por shunts venosos, inadequado relaxamento do músculo liso trabecular e alterações degenerativas e/ou traumáticas da túnica albugínea (11).

O diagnóstico dos doentes sob suspeita de DE baseia-se na história clínica, psicossocial e exame físico (10), sendo os exames complementares de diagnóstico (ECD's – tabela 1) utilizados em situações especiais (tabela 2).

Na história clínica, é necessário averiguar a presença de fatores de risco para a DE, como doenças vasculares, endócrinas, neurológicas de acometimento central e/ou periférico e urológicas de carácter anatómico. Em segundo lugar, é fundamental uma observação atenta ao historial farmacológico (antihipertensores, antiandrogénicos, antidepressivos, entre outros) (1,21). No envolvimento psicossocial, é importante perceber se é um problema situacional ou generalizado, atentar à relação com o parceiro e patologias concomitantes do mesmo; para além de esclarecer as relações sexuais actual e anteriores, o início e duração do problema, as características das ereções (duração e rigidez) estimuladas e noturnas, e procurar outras disfunções sexuais (1). Os instrumentos diagnósticos validados para a DE, como o International Index of Erectile Function (IIEF) ajudam nos outros domínios da actividade sexual e seguimento do tratamento (1,22). O objetivo do exame físico é rever a anatomia genital e identificar outras anormalidades (23). Consiste na apreciação dos sistemas cardiovascular,

neuroológico, endócrino, e genitourinário, ou seja, as possíveis causas da DE (1,21,23). Estão recomendados testes laboratoriais de rotina, designadamente, doseamento de testosterona total (amostra matinal) e perfil glicémico-lipídico (se não existir registo dos últimos 12 meses) (1,10,23).

Na abordagem terapêutica da DE, a escolha da modalidade dependerá da preferência do doente e parceiro, custo, eficácia, segurança e agressividade. No entanto, algumas formas de DE podem ser revertidas, pelo que um diagnóstico preciso é fundamental (Tabela 3). A primeira-linha de tratamento é assente nos inibidores da PDE5 (iPDE5) devido à grande eficácia e segurança. (1,12,15,17,22,24). Outras opções incluem os dispositivos de vácuo (DV) e terapia com ultrassons (1). Os iPDE5 mais populares são o sildenafil, tadalafil e vardenafil. Actuam pela inibição da enzima PDE5, presente em alta concentração nos corpos cavernosos, mas não são eretogénicos, ou seja, é preciso estimulação sexual (25). As suas características farmacocinéticas encontram-se resumidas na tabela 4. A eficácia destes fármacos é medida pela suficiência da rigidez necessária à penetração, sendo a administração ocasional ou diária. Não existem diferenças significativas na eficácia pela partilha do mecanismo de acção, contudo, divergem nos tempos de semi-vida (26). Além de melhorarem a erecção, têm benefício na função orgásmica, relação sexual, qualidade de vida e satisfação do parceiro (25). Os principais efeitos adversos são: cefaleias, rubor, dispepsia, tonturas e congestão nasal (1,14,24,25); porém, são auto-limitados e ligeiros. As duas causas principais de irresponsividade são a ineficácia do fármaco e a utilização incorrecta (1). Quanto à primeira, pode haver desregulação de dose por fármacos concomitantes inibidores/indutores do citocromo P450 3A4 (17,21,25) ou disfunções hepática e/ou renal (25); na segunda, a educação eficaz quanto à dose, “timing”, relação com alimentos e estimulação sexual traduz-se numa maior frequência de resposta em irresponsivos (1,26). Os DV aplicam uma pressão negativa para provocar o afluxo de sangue venoso, mantido por um anel constritor (deve ser removido ao fim de 30 minutos) na base peniana (1,25). É a terapia mais segura e económica, sendo a opção ideal para idosos com actividade sexual reduzida que requerem uma estratégia não-invasiva e não-farmacológica (1,25).

A segunda linha de tratamento da DE consiste no alprostadilo (prostaglandina E1) intrauretral (24) e injeções intracavernosas. O alprostadilo administrado via intrauretral como cápsulas de gel é uma alternativa a métodos invasivos, porém com eficácia significativamente menor, enquanto o tratamento intracavernoso exige aprendizagem e

treino de administração pelo doente (1).

A terceira linha assenta nas próteses penianas, consideradas usualmente na irresponsividade farmacológica ou preferência por resolução permanente. Dividem-se em maleáveis (semi-rígidas) e insufláveis (de dois ou três componentes), sendo as taxas de satisfação elevadas. As duas principais complicações são falha mecânica e infecção (1).

Impacto da Doença Cardiovascular

As duas principais formas de Doença Cardiovascular (DCV) são a doença arterial coronária (DAC) e a doença cerebrovascular, nomeadamente o AVC. Estas encontram-se no topo da despesa dos cuidados de saúde, sendo também de assinalar a prevalência cada vez mais expressiva da doença arterial periférica (DAP) (27) e insuficiência cardíaca (IC).

A etiologia da DCV prende-se essencialmente com o estilo de vida, variáveis intrínsecas (idade avançada, sexo masculino) e doenças subjacentes [Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão arterial (HTA) e dislipidemias] (28,29,30). Enquanto a prevenção primária da DCV a nível individual se advoga com mudanças saudáveis nos hábitos de vida, na população exige acções reformadoras como a proibição de fumar em espaço público ou a redução do conteúdo de sal alimentar. Actualmente verifica-se um aumento na prevalência da DAC (31), não só pela população cada vez mais envelhecida, mas também devido à redução da sua mortalidade, cerca de 40% associada ao aperfeiçoamento do tratamento médico e até 50% ao melhor controlo dos factores de risco cardiovasculares (FRCV) (28).

Globalmente, a DCV mata aproximadamente 17 milhões de pessoas/ano ($\approx 1/3$), com mais de 18% das mortes antes dos 60 anos e prevenção possível. Da mortalidade, registam-se 43% por DAC e 36% por AVC. A nível de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY's), a DCV é responsável por 10% do total. (30)

Na Europa, 4 milhões de mortes/ano são por DCV, o correspondente a 47% do total. A mortalidade/ano pela DAC é de 1,8 milhões e pelo AVC isquémico de 1,1 milhões (27). Na mortalidade antes dos 75 anos de idade, 42% e 38% é devido à DCV, no sexo feminino e masculino, respectivamente (27,31). Na UE, 12 milhões de DALY's são perdidos à custa da DCV (27).

Em Portugal (2009), o AVC isquémico superou a DAC na mortalidade, em ambos os sexos. Os DALY's por DCV foram de 12% nos homens e 10% no sexo feminino (27).

A nível mundial, a DAC é a primeira causa de morte, já na Europa, juntamente com o AVC isquémico representam a principal causa de morte prematura e de DALY's (29).

Em Portugal (2012), a principal causa de morte foram as doenças do aparelho circulatório (30.4% do total), contudo, representando o valor mais baixo das últimas décadas (32).

Em relação à economia, na Europa, o custo directo e indirecto em saúde por DCV representa 192 biliões de euros/ano (27, 29).

Etiologia e Factores de Risco em comum com a DE

O paralelismo da DCV com a DE começa no “background” vascular em comum. Há uma partilha de perfil de risco (19,33), com evidência de que os FRCV se interligam à DE, nomeadamente, a idade (6,22,34,35), dislipidemia, tabagismo, obesidade e sedentarismo (10,18,22,34,35,36). Sendo assim, patologias de carácter vascular estarão mais presentes, de base, em indivíduos com DE, como a DM, HTA (26), DAC, AVCs e DAP (37). Dados do *MMAS* mostraram relação positiva entre a DE e a HTA, dislipidemia e DM, e relação inversa com os níveis de HDL (2). Assim, a prevalência de DE pode atingir os 58%, 65% e 73%, na DAC, AVCs e DAP, respectivamente, enquanto na IC, designadamente as classes mais graves (NYHA III e IV), a prevalência poderá ser superior a 80% (13). Segundo o *EDOS*, 25% dos homens com DE tinham DCV diagnosticada pelo menos 6 meses antes e 33.8% e 18.8% estavam em terapia farmacológica para a HTA e dislipidemia, respectivamente (8). *Sasayama et al (2003)* denotaram uma prevalência de DE de 81% em ambulatório, sendo significativamente mais comum entre homens com DCV e DM (39). A incidência de DE mostrou-se também mais significativa em casos de HTA (42.5%) e DAC (58.3%) (3).

Apesar da idade ter a influência mais clara na gravidade da DE (22), tanto o risco como a severidade desta são correlacionáveis com o número e extensão dos FRCV (12,14). O risco relativo de DE na DM, dislipidemia, HTA e fumadores é de 3.1, 2.0, 1.6 e 1.4, respectivamente (13).

Tendo em conta a tendência actual das sociedades para a obesidade e consequentemente para o Síndrome Metabólico (SM), é natural o aumento da incidência da DE (12).

A DE como Marcador de Aterosclerose

A DE e a DCV estão também ligadas o nível biopatológico, ou seja, isoladamente ou em conjunto, os FRCV danificam a parede vascular e causam disfunção endotelial, o

mecanismo unificador (10,12,13,19,20). Esta ruptura da integridade do endotélio é a principal responsável pelas alterações da resposta vascular a variações hemodinâmicas locais, factores autócrinos e parácrinos (12), originando-se vasodilatação insuficiente, vasoconstrição paroxística consequente a estímulos vasodilatadores (38) e aumento da sensibilidade a mediadores vasoconstrictores (15). Na disfunção endotelial, considerada um equivalente da DE (12,14), a síntese de NO é reduzida em todos os passos da cadeia, há menor actividade da eNOS e nNOS (15) e deficiente biodisponibilidade (35) e libertação do NO dos terminais nervosos (38), culminando no aumento da concentração intracelular de cálcio e impedimento da vasodilatação peniana (13); ou seja, existe comprometimento da via do NO e vasodilatação dependente do endotélio (37). O pénis como órgão vascular é hipersensível ao stress oxidativo e a essas variações do NO (10); que pelo carácter vasodilatador, anti-agregante plaquetário e antifibrótico (17,35), torna previsível o impacto da disfunção endotelial com perpetuação danosa e aumento da predisposição aterosclerótica.

Para além disso, o envelhecimento natural, pela degeneração senil das artérias, explica também a maior prevalência de DE em idosos (37). O que comprovaram *O'Rourke e Hashimoto (2007)* descrevendo o efeito das pulsações arteriais nas lamelas parietais vasculares com resultante fractura e rigidez do vaso (40). De facto, a disfunção endotelial precede sempre as lesões de aterosclerose (10,12,22,37), podendo-se considerar então a DE um marcador silencioso de aterosclerose (12,24,26,35) capaz de prever a sua extensão subclínica independentemente dos FRCV (12,14). Encarando a aterosclerose como lesão vascular predisponente a eventos cardiovasculares, a DE traduzir-se-á num risco cardiovascular (RCV) aumentado e potencial doença vascular progressiva (10,12).

A hipótese de marcador surgiu da constatação que a maioria dos indivíduos com DE, sem manifestações de DCV, mostravam isquemia miocárdica à prova de esforço, alguns mesmo com doença angiograficamente significativa (24). Apresentou-se então a “teoria do calibre arterial”, que conjuga o atingimento multissistémico aterosclerótico com a probabilidade de acometimento das artérias com base no seu diâmetro (10,19,20,22,24, 34,35,41). Contando com uma estenose $\geq 50\%$ do lúmen arterial para ocorrer sintomatologia, várias regiões da árvore arterial são afectadas a tempos e taxas diferentes (19), pelo que sintomas de territórios distintos raramente surgirão simultaneamente (12).

A nível biopatológico, a DE resulta de alterações funcionais como disfunção do

relaxamento do músculo liso vascular dependente e/ou independente do endotélio, ou de lesões estruturais com aterotrombose das artérias cavernosas (10,19). Verifica-se também que a alteração funcional precede a estrutural (10,34,38), mais definitiva e sem reversibilidade. O pequeno calibre das artérias cavernosas e o elevado conteúdo em endotélio e CML aumentam a probabilidade de indicador de doença vascular sistêmica (10).

Vários estudos comprovaram estas modificações biopatológicas. *Chiurlia et al (2005)* revelaram, nos indivíduos com DE, maiores níveis de PCR, mais calcificação coronária na tomografia computadorizada (TC) multidetectores e menor vasodilatação mediada por fluxo; considerando a DE como conjecturável da presença e extensão aterosclerótica, independentemente dos FRCV (42). *Foresta et al (2008)* deduziram num grupo com DE uma velocidade de pico sistólica (VPS) peniana menor e maior número de lesões e atingimento aterosclerótico na região carótido-femoral (43). Já *Jackson et al (2008)*, após um score de cálcio da artéria coronária (SCAC) elevado na maioria, juntamente com AngioTC anormais e provas de esforço normais concluíram a DE como predictor de aterosclerose não limitante do fluxo (44). Por fim, *Lojanapiwat et al (2009)* averiguaram no grupo com DE uma menor capacidade de variação do diâmetro da artéria braquial (5.1% vs. 8.7%) (45).

Relação com a DAC

A DE e DAC são frequentes, partilham factores de risco (20,41,46,47) e base patológica, estando a disfunção endotelial igualmente estabelecida na DAC (41,46), propiciando a fragilização da placa lipídica (46).

Diversos trabalhos estudaram esta relação patológica. *Bocchio et al (2004)* medindo a *P-selectina*, *molécula 1 de adesão intercelular* e a *endotelina 1* em indivíduos com DE, apuraram níveis mais elevados das três moléculas, sem alterações na espessura íntima-média da carótida, compliance, distensibilidade e diâmetro das artérias carótida e braquial. Demonstraram que o aumento da activação endotelial se associou à DE independentemente do RCV ou dano vascular (48). *Kaiser et al (2004)* verificaram uma diminuição significativa da vasodilatação mediada por fluxo (13%) e nitroglicerina (1.3%) na artéria braquial nos indivíduos com DE, comparativamente aos controlos (17.8% vs 2.4%). Concluíram a precocidade da DE como manifestação aterosclerótica pelo pequeno calibre das artérias cavernosas, necessidade de dilatação em 80% para aporte suficiente e dependência peniana marcada pelo NO (49). *Yavuzgil et al (2005)*

(50) e *Kaya et al (2006)* (51) comprovaram estes resultados.

Outros trabalhos estabelecem ligações a nível da prevalência, risco e capacidade de predição.

Kloner RA et al (2003) demonstraram uma prevalência de DE elevada (75%) num grupo com DAC estável e crónica (52). Já *Montorsi et al (2003)* atestaram um intervalo de tempo de 39 meses entre a DE e a manifestação da DAC (53). Posteriormente, *Montorsi et al (2004)* afirmaram que a positividade da prova de esforço nos doentes com DE é de 5-56% (54).

Em relação ao risco, *Speel et al (2003)* evidenciaram em homens com 50-59 anos e insuficiência arterial peniana um risco significativamente superior de DAC pelo score de risco de Framingham (SRF) aos 4 e 12 anos (55). *Roumeguère et al (2003)* mostraram resultados semelhantes ao anterior, contudo, verificaram maior prevalência de hipercolesterolemia no grupo com DE, advogando o HDL e o rácio colesterol total (CT)/HDL como predictores significativos de DE (56). Já *Blumentals et al (2004)* mostraram um risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) duas vezes maior nos com DE e crescente com a idade (57). Em relação a populações de risco, *Gazzaruso et al (2004)* afirmaram a DE como o factor mais preditivo de DAC subclínica com associação forte e independente em diabéticos (58). A modelação da DE no RCV foi analisada por *Ponholzer A et al (2005)*, demonstrando-se um aumento do risco relativo aos 10 anos de DAC em 65% e AVC em 43% nos indivíduos com DE moderada a severa (59). Finalmente, *Yaman et al (2008)* estabeleceram uma relação significativa e negativa entre o IIEF e o SCAC (60).

Em termos de predição, *Shamloul et al (2004)* determinaram a VPS <35 cm/s como predictiva de isquemia miocárdica (61). *El-Sakka e Morsy (2004)* seguiram a mesma metodologia, com resultados similares. (62). Já *Borqu Coast et al (2006)* explanaram a DE como único predictor da magnitude da reserva de velocidade de fluxo coronário (63). Finalizando, *Min et al (2006)*, detectaram nos homens com DE maior gravidade de DAC e menores fracções de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) e tempos de exercício, findando a DE como predictor independente de DAC severa e de FEVE <35% (64).

Quanto ao intervalo de tempo entre o surgimento da DE e DAC, no estudo *COBRA (Montorsi et al,2006)*, 93% reportaram sintomas de DE antes da angina, com média de 24 meses. Demonstraram também relação positiva da severidade da DE com a extensão da DAC e variação da incidência de DE conforme o atingimento aterosclerótico e

apresentação clínica da DAC (65). *Hodges et al (2007)* averiguaram que, nos homens com DAC, o aparecimento de DE é mais precoce comparativamente a controlos saudáveis (5-5.3 anos vs. 6.6-6.8 anos) (66).

Relação com a HTA

A HTA baseia-se em alterações da hemodinâmica a nível das resistências vasculares periféricas e do índice cardíaco. Classifica-se como primária ou secundária, sendo factor de risco estabelecido para AVC, DAC, EAM e IC (38). A nível celular, assenta numa hiperactividade simpática, aumento do tónus vascular periférico e diminuição da vasodilatação dependente do endotélio (46). O stress mecânico é perpetuador/agravante da disrupção endotelial, resultando num remodeling vascular com proliferação das CML e fibrose (46).

Aqui, a principal razão para a DE é a circulação peniana disfuncional (22). Um papel importante é também protagonizado pelas transformações na via da ciclo-oxigenase, que suprarregulada induz à formação de espécies reactivas do oxigénio, sendo uma minoria dos casos atribuída a variações génicas da eNOS, terminando-se em subsequente perpetuação da lesão endotelial (46).

Estas alterações moleculares traduzem-se em diminuição da reactividade dependente do endotélio, ou seja, insuficiência do relaxamento dos corpos cavernosos em resposta à acetilcolina, redução da bioactividade do NO e inversão da relação L-arginina/ADMA (inibidor da eNOS) (22). O que foi comprovado por *Vlachopoulos et al (2008)*, que verificaram em homens hipertensos maior espessura íntima-média carotídea, menor vasodilatação braquial mediada por fluxo e maiores níveis de marcadores de inflamação (67).

No *MMAS*, em doentes tratados para a HTA, a prevalência da DE foi 15% e com maior severidade do que na população em geral (45,2% vs. 10%) (2), enquanto *Giuliano et al (2004)* definiram que dum grupo de 3906 homens hipertensos, 67% tinham DE (68). Por sua vez, *Seftel et al (2004)*, revelaram HTA em 42% dos indivíduos com DE (69), tendo *Sun et al (2005)* alcançado um número sobreponível, 41% (70). *Mittawae et al (2006)* concluíram uma correlação positiva e significativa entre a duração da DE e da HTA e maior frequência de EAM, IC e AVC nos homens hipertensos com DE (71). *Doumas et al (2006)* correlacionaram a DE com o uso de antihipertensores, melhorando-se o IIEF após 3 meses com nebivolol (72). Finalmente, *Prisant et al (2006)* demonstraram a relação da severidade da DE com a duração da HTA,

acrescentando a DAP (73).

Relação com a IC

Na IC, a morbilidade intensa condiciona a satisfação sexual como fulcral dada a maior importância da qualidade de vida (36), tendo realmente, *Schwarz et al (2008)* exposto os problemas sexuais como prejudiciais à mesma em 52% dos homens (74). Também o *The National Survey Of Midlife Development In The United States (2010)* e *The National Social Life Health And Ageing Project (2010)* mostraram que a boa qualidade de vida, interesse e actividade sexuais foram mais valorizadas pelos homens, com associação a melhor saúde na vida adulta. Já a expectativa de vida sexualmente activa é igualmente maior nos homens, porém, perdem mais anos sexualmente activos pelo estado de saúde mais precário (75).

Em termos de prevalência na IC, *Schwarz et al (2006)* estimaram DE em até 75% (18,20,36), posteriormente, em 2008, aumentaram para 84% entre doentes com IC (NYHA I-III) crónica e compensada (74). *Baumhake and Bohm (2007)* relacionaram positivamente a FEVE com o IIEF, considerando o primeiro como factor de risco independente para a DE (76).

Na IC, a etiologia da DE suporta a disfunção endotelial, diminuição do volume arterial efectivo e tolerância ao exercício, acção da farmacoterapia imposta e alterações psicogénicas. Estas últimas têm na ansiedade e depressão as situações mais prevalentes, despoletadas por crença num mau prognóstico, mas também pela limitação funcional (18,36). A inquietação referente à performance sexual é também prejudicial, principalmente devido ao medo de morrer (18,36,77).

O NO não contribui para o tónus vascular, especificamente na IC, havendo menor produção por infraregulação do mRNA das ciclo-oxigenase e eNOS (18,21,36). Coexistem também alterações na via da L-arginina-NO e níveis aumentados de radicais livres de O₂, ambas associadas à aterosclerose, e inactivadoras do NO (18,36). De facto, a aterosclerose predispõe à redução do fluxo a partir da artéria ilíaca comum por fenómenos hiperplásicos e escleróticos, verificando-se também desequilíbrio entre substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras, com aumento do rácio endotelinas/prostaciclina (18). A endotelina-1 induz contrações lentas e duradouras dos corpos cavernosos e vasos penianos, daí que níveis exagerados sejam nefastos, impondo ainda adulterações fenotípicas, proliferação celular e modulação da actividade doutros vasoconstrictores (noradrenalina) (18).

O efeito do estilo de vida

O SM, segundo *Bansal et al (2005)*, apresenta maior prevalência entre indivíduos com DE (78), e de acordo com *Chang et al (2009)* tem influência na severidade da DE (79).

Na obesidade, *Bacon et al (2003)* mostraram um $IMC > 28,7 \text{ kg/m}^2$ como factor de risco independente para a DE (80), tendo *Kratzik et al (2005)* atestado que o risco de DE cresce em 7.6% por cada kg/m^2 (81). Já *Khoo et al (2010)* revelaram que a perda ponderal rápida, sem auxílio de programa de actividade física (AF), melhora os sintomas urinários baixos, libido e/ou DE (82).

Nas dislipidemias, *Solomon et al (2003)* consideraram por cada mmol/L de CT e HDL em excesso, um aumento de 32% e diminuição de 38% do risco de DE, respectivamente (83). *Fung et al (2004)* concluíram a hipercolesterolemia como predictor independente para DE mais severa (84), tendo *Saltzman et al (2004)* mostrado o efeito benéfico da atorvastatina na DE (85).

Relativamente à AF, *Nicolosi et al (2004)* concluíram uma maior frequência de DE em indivíduos com AF abaixo da média (86), tendo *Cheng et al (2007)* demonstrado maior influência da AF no risco de DE quando IMC elevado (87). Já *Lamina et al (2009)* verificaram melhoria da função erétil e diminuição dos marcadores de inflamação (PCR) após um programa de AF (88). Entretanto, *Maio et al (2010)* demonstraram, num grupo tratado com iPDE5, benefícios mais significativos na função erétil, confiança, libido, satisfação sexual e global, se AF regular concomitante (89).

Abordagem ao risco cardiovascular na DE

O risco cardiovascular (RCV) é definido, aqui, como o risco de eventos mórbidos num intervalo de 3-5 anos após a instalação da DE (33).

A DE, como já descrito, é uma oportunidade para implementar medidas preventivas e/ou terapêuticas em relação à DCV (12,22,33,35), beneficiando-se em prognóstico, visto a maioria dos eventos cardiovasculares agudos e adversos se desenvolverem por placas lipídicas condicionantes de estenoses inferiores a 50%, logo, assintomáticas (10,26).

Um dos instrumentos mais antigos para calcular o RCV é o SRF, ferramenta simples e que se baseia na idade cronológica, sexo, tensão arterial sistólica, CT, HDL e carga tabágica (33,37). Porém, tem limitações: a extrapolação à população geral através duma única comunidade de Massachusetts e a exclusão doutros FRCV como hipertrigliceridemia, história familiar, creatinina sérica, glicemia e estilo de vida

(33,37). A capacidade de estratificação do RCV através do SRF melhorou com a adição das micropartículas derivadas do endotélio e PCR de alta sensibilidade, verificando-se maior número de eventos cardíacos a partir dos 2mg/dL desta última, sem concomitante elevação do LDL (37).

O RCV nos doentes com DE sem DCV

Um doente com DE é considerado em RCV aumentado até prova em contrário (33). A avaliação deste RCV passa pela anamnese, exame físico e ECD's (14,24,33). Na primeira é importante a idade, comorbilidades, história passada e/ou familiar de DCV e estilo de vida actual; no exame físico determinam-se a TA, perímetro abdominal, índice de massa corporal (IMC), pulsos e auscultação; nos ECD's averigua-se a duração e severidade da DE pelo IIEF, electrocardiograma (ECG) em repouso, creatinina sérica, glicemia em jejum, perfil lipídico e testosterona total (TT) (10,33).

A medição da TT é controversa, contudo rotineira e essencialmente mandatária em irresponsividade aos iPDE5 ou quando sintomas/sinais físicos de hipogonadismo (33). Apesar da discordância na literatura, a relação da DE e DCV com o hipogonadismo é estreita, mesmo em mortalidade global e cardíaca (33). Este último relaciona-se também à DM tipo 2, insulinoresistência, SM e deposição de gordura visceral (33). Os níveis de TT baixos deverão corrigir-se com terapêutica de substituição (33), tendo cuidado com o risco de retenção hídrica e de medir o PSA e hematócrito no início e após 6 meses (33).

Em todos são também aconselháveis mudanças no estilo de vida, pela provável redução do RCV e melhoria da função erétil, prevenindo primariamente e evitando tratamento farmacológico (12,33). Incluir-se-á então uma alimentação saudável, prática de actividade física (AF) regular, cessação tabágica e moderação da ingestão de álcool (12,20,33). Assim, traçar-se-ão nos objectivos valores de TA <130/80 mmHg, CT <175 mg/dl, LDL <100 mg/dl e hemoglobina glicada (HbA1c) <7% (16,24).

As recomendações declaram todos com idade superior a 30 anos e DE em RCV aumentado, devendo ser submetidos a avaliação não-invasiva, ou invasiva, se indicado, numa abordagem de cooperação dos Cuidados de Saúde Primários e Cardiologia com visitas médicas intervaladas e controlo agressivo dos FRCV (33).

A avaliação não-invasiva poderá abranger prova de esforço, TC para SCAC, medição da espessura íntima-média carotídea (EIMc), índice braço-tornozelo (ITB), vasodilatação braquial mediada por fluxo (VBMF), velocidade da onda de pulso aórtica (VOPA) e

angioTC coronária (33). A escolha do exame deverá recair em primeira instância nos livres de exposição a radiação; porém, os com radiação serão a primeira opção se doentes com menos de 50 anos, história familiar de DCV, DE severa e DM (33). A prova de esforço, limitada nas lesões sem estenose significativa (35,41), permite definir o RCV, sendo particularmente útil na DAC silenciosa em diabéticos tipo 2, usando-se o EcoCG em stress para confirmar DAC não-obstrutiva, quando prova de esforço normal (41). Se avaliação não-invasiva com RCV muito alto, está preconizada angiografia (33). No risco intermédio, pode ser recomendável o SCAC, ITB ou EIMc, estipulando-se em homens com 45-75 anos e mulheres com 55-75 anos, sem perfil de baixo risco (ausência de FRCV), a pesquisa por EIMc e SCAC para deteção de aterosclerose subclínica como razoável (33). A visualização de placas lipídicas pela ecografia com medição da EIMc aumenta a predição de DAC, contudo, o SCAC é melhor predictor (33), sendo mais sensível para anormalidades ateroscleróticas menores e subclínicas. Já o ITB <0,9 associou-se a duas vezes mais mortalidade global aos 10 anos, mortalidade cardiovascular e eventos coronários agudos, verificando-se o mesmo para a VOPA elevada (33). O EndoPAT, medindo a disfunção endotelial, foi predictor independente de morte cardíaca, EAM, revascularização ou internamento de doentes sintomáticos em ambulatório, enquanto a VBMF também predisse o outcome independentemente do SRF (33).

Os biomarcadores, PCR de alta sensibilidade, HbA1c, albuminúria, nível sérico de ácido úrico e fosfolipase A2 associada a lipoproteína, também auxiliam na deteção de aterosclerose assintomática com diferentes evidências. A PCR de alta sensibilidade é predictor independente de eventos coronários e permite reclassificação correcta, melhorando o valor predictivo do SRF se alto risco de DAC (33). Já a microalbuminúria relaciona-se com um risco de DAC > 50%, dobrando-se o risco com a macroalbuminúria. A medição da fosfolipase A2 associada a lipoproteína pode ser razoável, visto associar-se à predição independente de eventos cardiovasculares em adultos saudáveis, enquanto a HbA1c e a glicemia em jejum melhoram a predição de DAC em populações não-diabéticas sem DCV (33).

O RCV em doentes com DE e DCV

Aqui, o importante é estratificar nas categorias de risco baixo, alto e indeterminado/intermédio (*Esquema 5*). Para isso, é fundamental determinar a tolerância ao exercício, por revisão da história e estimativa do RCV, antes do início da

terapia para a DE, independentemente do risco (33). No caso de tolerância mínima, estabelecer-se-á um programa de reabilitação cardíaca, com reavaliação periódica (14,41). O recomeço da actividade sexual diferirá consoante a categoria de risco (10,24,33).

Se risco “*baixo*” não haverá RCV significativo associado à actividade sexual. Podem geralmente praticar exercícios de intensidade moderada sem sintomatologia (1,33). São acompanhados nos cuidados de saúde primários, retomando prontamente a actividade sexual e iniciando o tratamento para a DE, sem avaliações adicionais (1,24,33,37,41).

Nos de risco “*intermédio/indeterminado*” existe patologia cardíaca com RCV incerto ou um conjunto dos factores de risco que requer avaliação adicional, antes do início da actividade sexual, normalmente por prova de esforço (cerca de 4 minutos sem sintomas = 5-6 METs) reclassificando-se em baixo ou alto risco (1,33). Se prova de esforço irrealizável, recorrer-se-á ao ECG de stress com fármacos, podendo também ser necessário avaliação vascular adicional com EIMc ou ITB (33,37) e referência para Cardiologia para determinação da actividade sexual segura (24).

Os de risco “*elevado*” têm um RCV significativo por doença de base severa e/ou instabilidade da mesma, sendo a maioria sintomática. A referência para Cardiologia deverá ser feita, sendo a actividade sexual protelada até a patologia cardíaca estabilizar (1,18,22,24,33,38,41).

A importância do screening CV

A DE aumenta o risco de eventos cardiovasculares aos 10 anos em 1,3-1,6 vezes (41), modelação que foi estudada por inúmeros autores. *Thompson et al (2005)* verificaram uma relação significativa entre a incidência de DE com o desenvolvimento subsequente de angina, EAM e AVC; assumindo ainda o RCV associado à DE incidente como de magnitude semelhante à história familiar de EAM, tabagismo, HTA e hipercolesterolemia (90). Já *Araújo et al (2009)* mostraram a DE como significativamente associada ao aumento da mortalidade global, especialmente devido à mortalidade cardiovascular (91). Por fim, *Bohm et al (ONTARGET/TRANSCEND, 2010)* corroboraram a DE como predictiva de mortalidade global, morte cardiovascular, EAM, internamento por IC e AVC e que fármacos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAs e ARA II) não influenciaram o curso da DE (92).

Relativamente à independência do efeito da DE no RCV, *Schouten BW et al (2008)* concluíram a DE como predictor do outcome combinado de EAM, AVC e morte súbita

(MS), independentemente do SRF (93). *Salem et al (2009)* demonstraram, na associação significativa entre a DAC e DE, a severidade da DE como único factor de risco predictivo e independente (94). Contudo, *Ponholzer et al (2010)*, apesar de registarem mais eventos cardiovasculares nos indivíduos com DE (2.9% vs. 1.9%), não a consideraram um factor de risco independente para eventos cardiovasculares (95).

Há controvérsia no papel do SRF vs. DE na predição de eventos cardiovasculares. O SFR demonstrou, através de *Brindle et al (2006)*, subestimação nas classes de alto risco e sobrestimação nas de baixo risco, contudo, nenhum dos novos scores de RCV propostos é superior ao SFR (96). A discordância passa pela DE não melhorar a predição do RCV dada pelo SRF ou poder assistir significativamente nos com menos de 60 anos (19,33,37). O primeiro ponto foi analisado por *Araújo et al (2010)*, que denotaram relação da DE com a incidência de DCV, porém sem melhorar a predição do RCV (97). No segundo ponto, *Inman (2009)*, concluíram que as incidências de DAC estavam forte e positivamente ligadas com a DE, testemunhando-se um aumento de 50 vezes dos com idade ≥ 70 anos para ≤ 49 anos. Deste modo, mostraram um risco aumentado de eventos cardiovasculares futuros nos jovens e pouca informação prognóstica nos idosos (98). Assim, poderá existir uma janela temporal que permita impedir ou abrandar a DCV, considerando-se os jovens como foco de estudos vindouros na prevenção do RCV (37). Já *Chew et al (2010)* estabeleceram uma incidência significativamente maior de eventos cardiovasculares ateroscleróticos nos homens com DE, acentuada pela menor idade de início da DE e comorbilidades (99). As recomendações avisam que DE presente com menos de 60 anos será um alerta para DCV independente do SRF (33), sendo também importante avaliar o RCV nas minorias étnicas, cujo SRF pode subestimar. A avaliação deve incluir sempre a determinação da severidade da DE pela associação a maior risco de eventos CV, DAC e sua extensão, e DAP (33).

Nos diabéticos, a DE melhora o screening para DCV assintomática. *Gazzaruso et al (2008)* verificaram um maior número de eventos cardiovasculares nos com DE (61,2% vs. 36,4%), afirmando-a como predictor de eventos cardiovasculares, potencialmente reduzidos pelos iPDE5 e estatinas (100). Entretanto, *Ma et al (2008)* revelaram uma incidência de DAC 1.6 vezes maior no grupo de diabéticos com DE. Esta última manteve-se como predictor independente de DAC, que se relacionou com a maior idade, duração de DM e número de complicações microvasculares (101).

Actividade sexual na DCV

Trata-se duma experiência com esforços emocional e físico, variações hemodinâmicas (TA e frequência cardíaca (FC)), metabólicas (consumo de O₂ em MET'S) e neurohormonais. Há em indivíduos saudáveis uma hiperactividade do simpático com aumento da noradrenalina, FC para 120-130 bpm, TA sistólica para 150-180 mmHg e consumo de O₂ equivalente a 4-6 MET's (13,14). Um MET representa a energia total gasta pelo organismo em repouso e equivale ao consumo de oxigénio de 3,5 ml/kg/min. Abstraindo o esforço emocional, a relação sexual é o equivalente a marchar 1,5 km em 20 minutos ou 2 lances de escadas em 10 segundos (13,14). Contudo, a actividade sexual é considerada esforço físico de baixo risco e integrante na AF regular (13,14), devendo reiniciar-se progressivamente (14).

A actividade sexual desencadeia um EAM em menos de 1% dos casos, com risco relativo de 2.5 após 2h da relação sexual (13,14,38). Porém, o risco absoluto é muito baixo, mesmo nos com DCV (14), tendo homens sedentários um risco 3 vezes superior comparativamente aos fisicamente activos (13). As arritmias normalmente não são exacerbadas pela actividade sexual (13), acontecendo MS em 0.6% (38). De facto, a associação significativa entre eventos cardiovasculares e actividade sexual episódicas é atenuada com prática de AF habitual (33), verificando-se que após um evento cardiovascular, 25% retomam o nível de actividade sexual anterior, 50% reduzem e 25% não recomeçam (14). Como já enunciado, se DCV conhecida ou múltiplos FRCV é necessário prova de esforço para estimar a reserva funcional (14), havendo recomendações afirmando uma avaliação da tolerância à AF a todos os indivíduos com DE antes do início do tratamento (33).

Na IC, a tolerância física é determinada pela capacidade em aumentar o DC além do esforço submáximo (18,36). Apesar da correlação fraca da classificação da NYHA com a performance sexual e da inexistente entre a função sexual e FE (18), *Apostolo et al (2009)* relataram, em indivíduos com FE <40%, uma maior prevalência da forma severa de DE (102). Aqui, experencia-se também diminuição da libido, infrequência e insatisfação de relações sexuais (18,36). No aconselhamento sexual, recomenda-se posição de decúbito dorsal ou “semi-deitado” minimizando o esforço físico e melhorando a percepção masculina da sua reserva cardíaca; o aparecimento de dispneia contra-indica a actividade sexual visto a associação significativa ao aumento do risco de EAM e MS (77). Por fim, sessões de aconselhamento sexual em regime de casal são úteis para destruir medos e explicar as necessidades fisiológicas da IC (18,36).

Interacção entre o tratamento da DE com o da DCV

A DCV engloba múltiplos fármacos potencialmente influentes no tratamento da DE, sendo fundamental boa compliance por parte do doente, que se molda pelas crenças culturais, atitude do médico, duração, complexidade e impacto do regime na rotina (6). Estes fármacos são normalmente transversais às diferentes formas da DCV, pelo que se abordarão por classes.

Os betabloqueadores e tiazidas são provavelmente os mais associados à depressão da função erétil (22,41,47), levando a não adesão terapêutica com consequente morbilidade cardiovascular. De facto, *Baumhakel et al (2011)*, avaliando a função erétil à exposição farmacológica, concluíram efeitos negativos só com tiazidas e betabloqueadores (excepto, nebivolol) (103). Estes últimos induzem depressão erétil por diminuição da pressão de perfusão, acção no músculo liso ou activação dos receptores alfa1 adrenérgicos (18,36). O nebivolol, pelas propriedades vasodilatadoras (22,33), redução do stress oxidativo e conteúdo em colagénio e aumento da expressão da eNOS (22,77), associa-se à menor prevalência de DE e melhor IIEF.

As tiazidas parecem superiorizar-se na incidência de DE (38), actuando presumivelmente por alterações electrolíticas, deficiência em zinco e depleção de volume (47). Um *sub-estudo do ONTARGET/TRANSCEND (Bohm et al, 2007)* não mostrou associação significativa entre o pré-tratamento com diuréticos e a função erétil em doentes de alto RCV (104).

Entretanto, os antagonistas dos canais de cálcio parecem não elevar a incidência de DE (22,47), contudo, podem resultar em hiperprolactinemia modificadora da função sexual (38).

Os ARA II são dos com menor propensão para DE (33), recomendando-se como primeira escolha (41). Muitos mostraram melhoria da função erétil com estes fármacos (38,47), nomeadamente, *Dusing R (2003)* (105), *Tobli et al (2004)* (106) e *Park et al (2005)* (107). Estes demonstraram, respectivamente, diminuição da incidência de DE, melhoria da libido, função orgásmica, relação e satisfação sexuais; protecção significativa contra as alterações estruturais subsequentes à HTA; diminuição da peroxidação lipídica e aumento da expressão da eNOS. Porém, o estudo *ONTARGET/TRANSCEND (Bohm et al, 2010)* não mostrou benefício na função erétil com o telmisartan (92).

Relativamente aos IECA, o captopril pode reduzir a DE e melhorar a satisfação sexual (77), contudo, no *ONTARGET/TRANSCEND (2010)* o ramipril não melhorou a função

erétil (92).

Os alfabloqueadores, inicialmente contraindicados, mostraram posteriormente uma descida da TA não tão significativa, advogando-se actual e unicamente precaução (22,38,47). A interação com os iPDE5 é minimizada se a opção recair pela menor dose (1,26,47) de ambos e se a utilização dos alfabloqueadores for de longa-data e estável (1,47).

Os nitratos em toma concomitante com iPDE5 podem impelir hipotensão ameaçadora de vida pela acumulação sinérgica e descontrolada de GMPc (1,26,38). O intervalo de tempo entre a administração dos dois define o período com menor interacção, devendo ser 24 h para o sildenafil/vardenafil e 48 h para o tadalafil (1,26,38,47).

Por fim, aceder à utilidade dos iPDE5 na DAC, HTA e IC, respectivamente, pelos efeitos vasodilatadores coronários subteis, interferência mínima na TA sem taquicardia reflexa (1,17,26,38,41,47) e benefícios cardiopulmonares com efeitos adversos ligeiros e boa tolerância na disfunção hepática e/ou renal (77).

Conclusão

A DE tem alta prevalência mundialmente, e reavivando o seu impacto na auto-confiança do homem, satisfação sexual e relação com o parceiro, vê-se como importante causa de diminuição de qualidade de vida (12,15,20,22,35). Tendo em consideração a sua relação consistente com a idade (26), o futuro é preocupante, prevendo-se que em 2025 ultrapasse os 300 milhões (12,26). Desta forma, é de suma importância estudos mais esclarecedores a nível do RCV, de forma a terminar algumas controvérsias. Foram demonstradas relações marcadas da DE com as DCV mais comuns, assim como o efeito dos FRCV através do estilo de vida. Actualmente verificam-se recomendações claras quanto à estratificação do RCV em indivíduos com DE e recomeço da actividade sexual. Contudo, são necessárias medidas que implementem definitivamente o diagnóstico de DE na prática clínica como prioritário, de modo a rastrear de maneira mais eficaz o RCV aumentado. Sendo a DE um marcador precoce de aterosclerose e predictor de eventos cardiovasculares e mortalidade, será essencial estudar, no futuro, o efeito dos iPDE5 nestes outcomes.

Referências Bibliográficas

1. Wespes E, Eardley I, Giuliano F et al (2013) The updated Guidelines on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol 2, 3: 6-36;
2. Feldman HA et al (1994) Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 151: 54 – 61;
3. Johannes CB et al (2000) Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol 163: 460 – 463;
4. Selvin E, Burnett AL, Platz EA (2007) Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. Am J Med 120: 151–7;
5. Vendeira P, Pereira NM, Tomada N, La Fuente J (2011) Estudo Episex-pt / masculino: prevalência das disfunções sexuais masculinas em Portugal. ISEX Cadernos de Sexologia 4: 15-22;
6. Hatzichristou D (2008) Understanding individuals' response to erectile dysfunction. Int J Impot Res 20 (Suppl 2): S15–S20;
7. Mulhall J, King R, Glina S, and Hvidsten K (2008) Importance of and satisfaction with sex among men and women worldwide: Results of the Global Better Sex Survey. J Sex Med 5: 788–795;
8. Haro JM, Beardsworth A, Casariego J et al (2006) Treatment-seeking behavior of erectile dysfunction patients in Europe: results of the Erectile Dysfunction Observational Study. J Sex Med 3: 530–540;
9. Baldwin K, Ginsberg P, Harkawa RC (2003) Under-reporting of erectile dysfunction among men with unrelated urologic conditions. Int J Impot Res 15: 87–89;
10. Billups KL et al (2008) Erectile dysfunction as a harbinger for increased cardiometabolic risk. Int J Impot Res 20: 236-242;
11. Dean RC, Lue TF (2005) Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 32(4):379–395;
12. Tomada N, Tomada I, Neves D (2010) Disfunção Erétil: Doença (Cardio)Vascular. Acta Urol Port 1: 27-34;
13. Rabaçal C (2006) A Disfunção Erétil e o Risco Cardiovascular Parte I. Rev Factores de Risco 3: 47-50;
14. Perdigão C, Rabaçal C, Gil VM (2008) Consensos sobre disfunção erétil – a

- disfunção erétil e a doença cardiovascular. *Rev Port Cardiol* 27(1): 115-126;
15. Horasanli L, Boylu U, Miroglu C (2008) Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction?. *Asian J Androl* 10 (1): 28-35;
 16. Giuliano F (2008) New horizons in erectile and endothelial dysfunction research and therapies. *Int J Impot Res* 20(suppl 2): S2-S8;
 17. Schwarz ER, Kapur V, Rodriguez J, Rastogi S, Rosanio S (2007) The effects of chronic phosphodiesterase-5 inhibitor use on different organ systems. *Int J Impot Res* 19: 139-48;
 18. Schwarz ER, Rastogi S, Kapur V, Sulemanjee N, Rodriguez J (2006) Erectile Dysfunction in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol* 48(6): 1111-9;
 19. Ewane KA, Lin H, Wang R (2012) Should patients with erectile dysfunction be evaluated for cardiovascular disease?. *Asian J Androl* 14: 138-44;
 20. Pereira BJ, Teixeira AS (2012) Disfunção Erétil como Marcador Precoce de Doença Cardiovascular. *Rev Factores de Risco*. 25: 8-11;
 21. Foresta C et al (2008) Clinical and metabolic evaluation of subjects with erectile dysfunction: a review with a proposal flowchart?. *Int J Androl* 32: 198-211;
 22. Javaroni V, Neves MF (2012) Erectile dysfunction and hypertension: impact on cardiovascular risk and treatment. *Int J Hypertens* Volume 2012: 11pg;
 23. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A (2013) SOP: Physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 10: 108-110;
 24. Rabaçal C (2007) A Disfunção Erétil e o Risco Cardiovascular Parte II. *Rev Factores de Risco* 5: 33-37;
 25. Porst H, Burnett A, Brock G et al, the ISSM Standards Committee for Sexual Medicine (2013) SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 10: 130-171;
 26. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, et al (2006) The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 3:28-36;
 27. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Rayner M (2012) European Cardiovascular Disease Statistics 2012: European Heart Network. Sophia Antipolis, 2012. Brussels and European Society of Cardiology;
 28. Adaptadas das Recomendações Europeias para a Prevenção da Doença cardiovascular na Prática Clínica (*European Heart Journal* (2012) 33, 1635-1701 - doi:10.1093/eurheartj/ehs092 e *European Journal of Preventive Cardiology* 2012;19:

- 4:585-667);
29. Reiner Z et al (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* vol. 32: 1769–1818;
 30. Mendis S, Puska P, Norrving B editors (2011) *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. WHO, Geneva 2011;
 31. Perk J et al (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 33: 1635–1701;
 32. Plataforma PORDATA – Base de Dados Portugal Contemporâneo. Fundação Francisco Manuel dos Santos. Acedido em Janeiro de 2014 - <http://www.pordata.pt/>;
 33. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al (2012) The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 87: 766–78;
 34. Kloner RA (2008) Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular disease. *Int J Impot Res* 20: 460–5;
 35. Jackson G (2008) Prevention of cardiovascular disease by the early identification of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 20: S9–14.
 36. Rastogi S, Rodriguez JJ, Kapur V et al (2005) Why do patients with heart failure suffer from erectile dysfunction? A critical review and suggestions on how to approach this problem. *Int J Impot Res* 17(Suppl 1): S25–36;
 37. Miner MM (2011) Erectile dysfunction: a harbinger or consequence: does its detection lead to a window of curability? *J Androl* 32: 125–34;
 38. Reffellmann T, Kloner RA (2006) Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2(4): 447-455;
 39. Sasayama S, Ishii N, Ishikura F et al (2003) Men's health study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circ J* 67:656–9;
 40. O'Rourke MF, Hashimoto J (2007) Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 50(1):1–13;
 41. Jackson G, Boon N, Eardley I et al (2010) Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 64: 848–57;
 42. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG (2005) Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 46: 1503–6;
 43. Foresta C, Palego P, Schipilliti M, Selice R, Ferlin A, Caretta N (2008) Asymmetric

- development of peripheral atherosclerosis in patients with erectile dysfunction: an ultrasonographic study. *Atherosclerosis* 197: 889–95;
44. Jackson G, Padley S (2008) Erectile dysfunction and silent coronary artery disease: abnormal computed tomography coronary angiogram in the presence of normal exercise ECGs. *Int J Clin Pract* 62: 973–6;
 45. Lojanapiwat B, Weerusawin T, Kuanprasert S (2009) Erectile dysfunction as a sentinel marker of endothelial dysfunction disease. *Singapore Med J* 50: 698;
 46. Rodriguez JJ, Al Dashti R, Schwarz ER (2005) Linking erectile dysfunction and coronary artery disease. *Int J Impot Res* 17(suppl 1): S12-S18;
 47. Kloner R (2007) Erectile dysfunction and hypertension. *Int J Impot Res* 19(3): 296–302;
 48. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P et al (2004) Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol* 171: 1609–1610;
 49. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ (2004) Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 43: 179–184;
 50. Yavuzgil O, Altay B, Zoghi M et al (2005) Endothelial function in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol* 103:19–26;
 51. Kaya C, Uslu Z, Karaman I (2006) Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients?. *Int J Impot Res* 18: 55–60;
 52. Kloner RA, Mullin SH, Shook T et al (2003) Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urology* 170: S46–S50;
 53. Montorsi F, Briganti A, Salonia A et al (2003) Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 44: 360–365;
 54. Montorsi P et al (2004) Common grounds for erectile dysfunction and coronary artery disease. *Curr Opinion Urol* 14: 361–365;
 55. Speel TGW, van Langen H, Meuleman EJH (2003) The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. *Eur Urol* 44: 366–371;
 56. Roumegue' re Th, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman CC (2003) Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and

- coronary heart disease risk. *Eur Urol* 44: 355–359;
57. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V (2004) Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res* 16: 350–353;
 58. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici et al (2004) Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 110: 22–26;
 59. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Wehrberger C, Madersbacher S (2005) Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke?. *Eur Urol* 48: 512– 8;
 60. Yaman O, Gulpinar O, Hasan T, Ozdol C, Ertas FS, Ozgenci E (2008) Erectile dysfunction may predict coronary artery disease relationship between coronary artery calcium scoring and erectile dysfunction severity. *Int Urol Nephrol* 40: 117–23;
 61. Shamloul R et al (2004) Correlation between penile duplex findings and stress electrocardiography in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 16: 235–237;
 62. El-Sakka AI, Morsy AM (2004) Screening for ischemic heart disease in patients with erectile dysfunction: role of penile Doppler ultrasonography. *Urology* 64: 346–50;
 63. Borgquist R, Gudmundsson P, Winter R, Nilsson P, Willenheimer R (2006) Erectile dysfunction in healthy subjects predicts reduced coronary flow velocity reserve. *Int J Cardiol* 112: 166–70;
 64. Min JK, Williams KA, Okwuosa TM, Bell GW, Panutich MS, Ward RP (2006) Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress testing. *Arch Intern Med* 166: 201–206;
 65. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S et al (2006) Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 27: 2632–9;
 66. Hodges LD, Kirby M, Solanki J, O'Donnell J, Brodie DA (2007) The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 61: 2019–25;
 67. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N et al (2008) Arterial function and intima-media thickness in hypertensive patients with erectile dysfunction. *J Hypertens*, vol. 26, no. 9, pp. 1829–1836;

68. Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, deGendre AS (2004) Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology* 64: 1196–1201;
69. Seftel AD, Sun P, Swindle R (2004) The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* 171(6 Part 1): 2341–2345;
70. Sun P, Swindle R (2005) Are men with erectile dysfunction more likely to have hypertension than men without erectile dysfunction? A naturalistic national cohort study. *J Urol* 174: 244–248;
71. Mittawae B, El-Nashaar AR, Fouda A, Magdy M, Shamloul R (2006) Incidence of erectile dysfunction in 800 hypertensive patients: a multicenter Egyptian national study. *Urology*, vol. 67, no. 3, pp. 575–578;
72. Doumas M, Tsakiris A, Douma S et al (2006) Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 8: 177–82;
73. Prisant LM, Loebl DH, Waller JL, (2006) Arterial elasticity and erectile dysfunction in hypertensive men, *J Clin Hypertens* vol. 8, no. 11, pp. 768–774;
74. Schwarz ER, Kapur V, Bionat S, Rastogi S, Gupta R, Rosanio S (2008) The prevalence and clinical relevance of sexual dysfunction in women and men with chronic heart failure. *Int J Impot Res* 20: 85–91;
75. Lindau ST, Gavrilova N (2010) Sex, health and years of sexually active life gained due to good health: evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ* 340: c810;
76. Baumhakel M, Bohm M (2007) Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high risk patients. *Int J Clin Pract* 61: 361–366;
77. Giagulli VA et al (2013) Managing Erectile Dysfunction in Heart Failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 13: 125-134;
78. Bansal C, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW (2005) Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2: 96–103;
79. Chang ST, Chu CM, Hsu JT, Lin PC, Shee JJ (2009) Surveillance of cardiovascular risk factors for outpatients in different erectile dysfunction severity. *Int J Impot Res* 21: 116–21;

80. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB (2003) Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med* 139: 161–8;
81. Kratzik C, Schatzi G, Lunglmayr G, Rücklinger E, Huber J (2005) The impact of age, body mass index and testosterone on erectile dysfunction. *J Urol* 174:240-3;
82. Khoo J, Piantadosi, C, Worthley S, Wittert GA (2010) Effects of low-energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes (Lond)* 34: 1396–403;
83. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G (2003) Relation of erectile dysfunction to angiographic artery disease. *Am J Cardiol* 91: 230–231;
84. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E (2004) Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 43: 1405–1411;
85. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J (2004) Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol* 172: 255–8;
86. Nicolosi A, Moreira E, Villa M, Glasser D (2004) A population study of the association between sexual function, sexual satisfaction and depressive symptoms in men. *J Affect Disord* 82: 235–43;
87. Cheng JY, Ng EM (2007) Body mass index, physical activity and erectile dysfunction an U-shaped relationship from population-based study. *Int J Obes (Lond)* 31: 1571–8;
88. Lamina S, Okoye CG, Dagogo TT (2009) Managing erectile dysfunction in hypertension: the effects of a continuous training programme on biomarker of inflammation. *BJU Int*, vol. 103, no. 9, pp. 1218–1221;
89. Maio G, Saraeb S, Marchiori A (2010) Physical function and PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled study. *J Sex Med* 7: 2201–8;
90. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA (2005) Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 294: 2996–3002;
91. Araujo AB, Travison TG, Ganz P et al (2009) Erectile dysfunction and mortality. *J Sex Med* 6: 2445–54;
92. Bohm M, Baumhakel M, Teo K et al (2010) Erectile Dysfunction Predicts

- Cardiovascular Events in High-Risk Patients Receiving Telmisartan, Ramipril, or Both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 121:1439-1446;
93. Schounten BW, Bohnen AM, Bosch JL et al (2008) Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 20: 92–9;
 94. Salem S, Abdi S, Mehra A et al (2009) Erectile dysfunction severity as a risk predictor for coronary artery disease. *J Sex Med* 6: 3425–32;
 95. Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C, Madersbacher S (2010) Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire. *Int J of Impot Res* 22: 25–9;
 96. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S (2006) Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 92:1752–1759;
 97. Araujo AB, Hall SA, Ganz P et al (2010) Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham Risk Score? *J Am Coll Cardiol* 55(4): 350-356;
 98. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ et al (2009) A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 84: 108–13;
 99. Chew KK, Finn J, Stuckey B et al (2010) Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J Sex Med* 7: 192–202;
 100. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A et al (2008) Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 51: 2040–4;
 101. Ma RC, So WY, Yang X et al (2008) Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 51:2045–50;
 102. Apostolo A, Vignati C, Brusoni D et al (2009) Erectile dysfunction in heart failure: correlation with severity, exercise performance, comorbidities, and heart failure treatment. *J Sex Med* 6(10):2795–805;

103. Baumhakel M, Schlimmer N, Kratz M, Hacket G, Jackson G, Bohm M (2011) Cardiovascular risk, drugs and erectile function - a systematic analysis. *Int J Clin Pract* vol. 65, no. 3, pp. 289–298;
104. Bohm M, Baumhakel M, Probstfield JL et al (2007) Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular highrisk patients: substudy of the ongoing telmisartan alone and in combination with Ramipril global endpoint trial/telmisartan randomized assessment study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease (ONTARGET/TRANSCEND). *Am Heart J* vol. 154, no. 1, pp. 94–101;
105. Dusing R (2003) Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2: 29–34;
106. Tobbli JE, Stella I, Mazza ON et al (2004) Different effect of losartan and amlodipine on penile structures in male spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol* 24:614–623;
107. Park K, Shin JW, Oh JK, et al (2005) Restoration of erectile capacity in normotensive aged rats by modulation of angiotensin receptor type 1. *J Androl* 26:123–128.

Anexos

Tabela 1 – Exames Complementares de Diagnóstico específicos

1. Teste de tumescência nocturna e rigidometria peniana (NTPR) com Rigiscan®
2. Estudos vasculares
- injeção intracavernosa de fármaco vasoactivo
- ecografia duplex das artérias cavernosas
- cavernosometria/cavernosografia com perfusão dinâmica (DICC)
- arteriografia da artéria pudenda interna
3. Estudos neurológicos (ex. latência do reflexo bulbocavernoso, estudos da condução nervosa)
4. Estudos endócrinos
5. Avaliação psicodiagnóstica especializada

Adaptado de: “Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I, Salonia A, Vardi Y (2013). The updated Guidelines on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2, 3: 6-36”

Tabela 2 - Indicações para ECD's específicos

1. Doentes com disfunção erétil primária (não causada por doença orgânica ou perturbação psicogénica)
2. Doentes jovens com história de trauma pélvico ou perineal que podem beneficiar de cirurgia de revascularização potencialmente curativa
3. Doentes com deformidade peniana (ex. doença de Peyronie, curvatura congénita) que possa requerer correcção cirúrgica
4. Doentes com distúrbios psiquiátricos ou psicosssexuais complexos
5. Doentes com distúrbios endócrinos complexos
6. Doentes ou casais que solicitem exames específicos
7. Motivos médico-legais (ex. implante de prótese peniana, abuso sexual).

Adaptado de: “Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I, Salonia A, Vardi Y (2013). The updated Guidelines on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2, 3: 6-36”

Tabela 3 – Formas de DE curáveis

Formas de DE curáveis	Tratamento
DE psicogénica	Terapêutica psicosssexual isolada ou em combinação (morosa e com resultados varáveis)
DE arteriogénica pós-traumática em doentes jovens	Revascularização peniana (taxa de sucesso a longo-prazo de 60-70%)
DE hormonal	Terapêutica de substituição de testosterona* (contra-indicada na história de cancro da próstata, sintomas urinários baixos de origem prostática e doença cardíaca descompensada)

*Requer follow-up com toque rectal (DRE), doseamento de antígeno específico da próstata (PSA) e avaliação do hematócrito, atentando ao desenvolvimento de doença hepática ou prostática.

Adaptado de: “Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I, Salonia A, Vardi Y (2013). The updated Guidelines on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2, 3: 6-36”

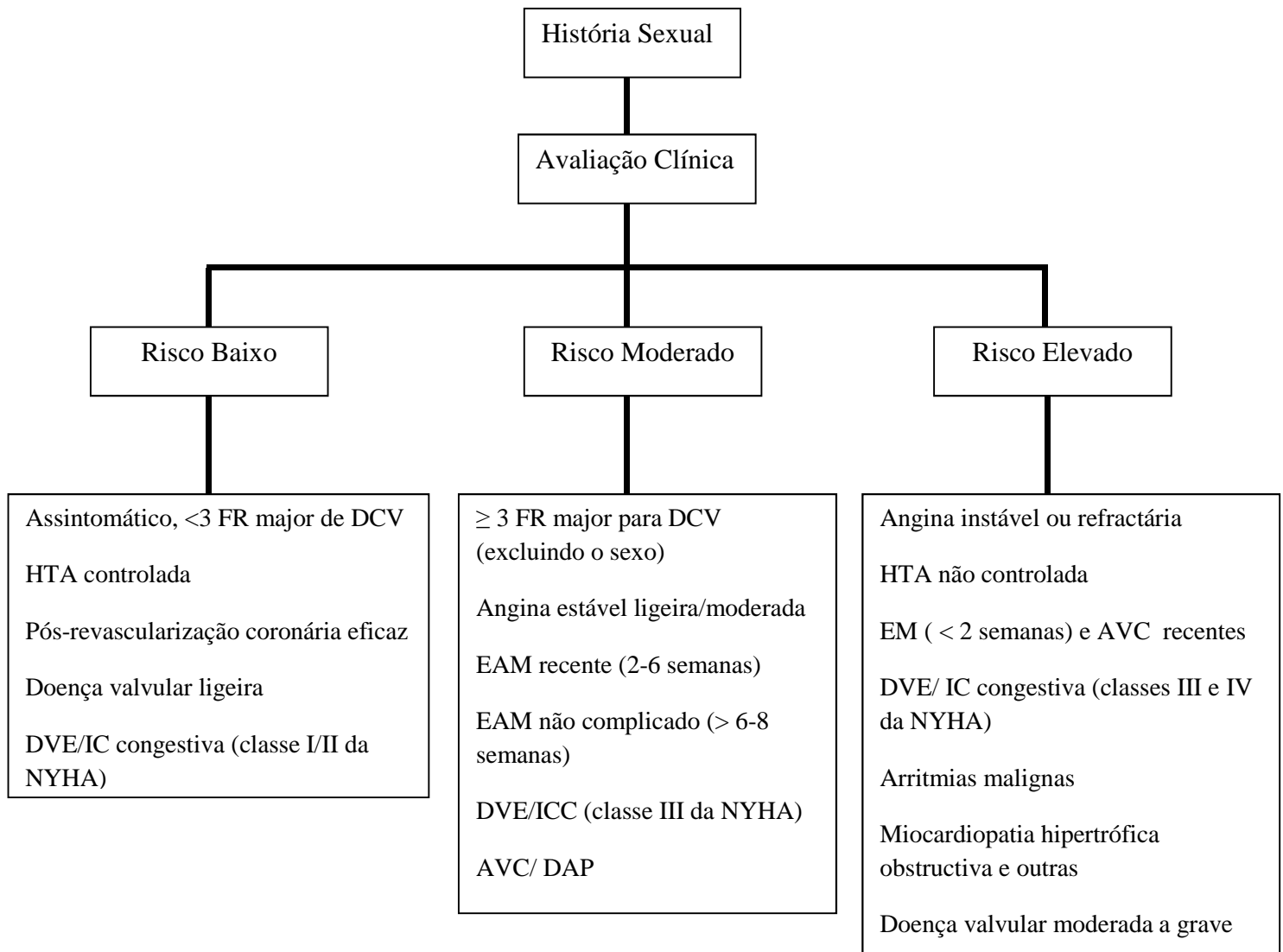
Tabela 4 – Características farmacocinéticas dos iPDE5

Parâmetro	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg
C_{max}^*	560 µg/L	378 µg/L	18,7 µg/L
T_{max}^*	0,8-1 h	2 h	0,9 h
$T_{1/2}^*$	2,6-3,7 h	17,5 h	3,9 h
Ligação às pp	96%	94%	94%
Biodisponibilidade	41%	-	15%

* C_{max} – concentração máxima; T_{max} – tempo necessário para atingir C_{max} ; $T_{1/2}$ – tempo de semi-vida; pp – proteínas plasmáticas

Adaptado de: “Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I, Salonia A, Vardi Y (2013). The updated Guidelines on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2, 3: 6-36”

Esquema 5 – Estratificação do RCV



Risco baixo → <10% no SRF

Risco Moderado → 10-20% no SRF → tonometria arterial periférica, vasodilatação por fluxo da artéria braquial, doppler carotídeo, ITB, doppler peniano e biomarcadores (PCR de alta sensibilidade e Apo B)

Risco Alto → > 20% no SRF

Adaptado de: "Rabaçal C (2007). A Disfunção Erétil e o Risco Cardiovascular Parte II. Rev Factores de Risco. 5: 33-37"